Lane Medical Library

Aus dem Hygienischen Universitäts-Institut zu
Königsberg Pr.
(Direktor: Professor Dr. Bürgers)

# Die Wirkung von Balkanol auf die Streptokokkeninfektion der weißen Maus.

## Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Zahnheilkunde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Albertus-Universität zu Königsberg i. Pr.

vorgelegt von

**Senta Thrun**
aus Königsberg Pr.
appr. Zahnarzt

Königsberg i. Pr.
1935.

Joh. Raabe, Königsberg-P

Referent:: Professor Dr. Bürgers.

*Meinen lieben Eltern.*

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/diewirkungvonbal0000unse_w6q6

Die Chemotherapie sieht ihre Aufgabe darin, mit Hilfe des Tierversuches spezifisch auf den Infektionserreger wirkende Substanzen ausfindig zu machen, welche den Wirtsorganismus nicht durch Giftwirkung schädigen, sondern ihn von den Infektionserregern befreien, indem sie die Parasiten im Körper abtöten oder in ihrer Vermehrungsfähigkeit hindern und dadurch eine Ausheilung des Krankheitsprozesses herbeiführen.

Durch die am Tierversuch gewonnene Erkenntnis hat sich gezeigt, daß die Chemotherapie keine „innere Desinfektion" ist, sondern daß der gesamte Organismus aktiv an der Heilung mitarbeitet, denn die chemischen Substanzen unterstützen die natürlichen Abwehrkräfte des Körpers. Reagenzglasversuche mit Chinin und Salvarsan zeigten bestimmten Mikroorganismen gegenüber nur geringe Wirksamkeit, während dieselben Mittel beim lebenden Tier schon in kleinen Dosen erfolgreich Anwendung fanden. Dies erklärt, daß der Tierversuch nicht durch den Versuch in vitro zu ersetzen ist.

Ehrlichs erste Versuche befassen sich nicht mit Heilung von Bakterienerkrankungen, sondern von leichter beeinflußbaren Trypanosomen- u. Spirochäteninfektionen. Die chemischen Mittel, die er benutzte, waren Farbstoffe. Er stellte in seinen Arbeiten fest, daß gewisse Farbstoffe zu bestimmten Organteilen besondere Affinität besitzen.

Aus Walbums günstigen therapeutischen Erfolgen mit Metallsalzen bei experimenteller Paratyphus-, Tetanus-, Tuberkuloseinfektion läßt sich schließen, daß diese bestimmten Metallsalze die Abwehrorgane, die Resistenzfaktoren des Gesamtorganismus aktivieren und somit ein Immunisierungsprozeß erfolgt. Die Metallsalze zeigten diese

Wirkung nur in bestimmter Konzentration. Die Wirkungslosigkeit größerer Mengen lag nach Walbums Angaben in der Schädigung der Abwehrkräfte durch erhöhte Giftzufuhr.

Die Anilinfarbstoffe haben vor allem als Wunddesinfizienzen und als Mittel zur Behandlung einiger durch Protozoen bedingten Infektionskrankheiten der Menschen und der Haustiere eine gewisse Bedeutung erlangt. Die Farbstoffe, die bei bakteriellen Allgemeinerkrankungen angewandt wurden, haben aber die an sie gestellten Erwartungen nicht erfüllt. Gay und Morrisen führen als Grund für das negative Ergebnis der bakterицid wirkenden Farbstoffe hauptsächlich die Veränderung in chemischer und physikalischer Hinsicht der injizierten Substanzen im infizierten Tierkörper an. Die chemischen Mittel werden unwirksam und zu rasch ausgeschieden und der zur Erzielung eines therapeutischen Effektes notwendige Kontakt von Bakterien und Farbstoff ist zu kurz oder findet überhaupt nicht statt.

Die Verwendung von Anilinfarbstoffen als Wunddesinfektionsmittel wurde erstmalig von dem Straßburger Ophthalmologen J. Stilling (1890) versucht. Er stellte die starken baktericiden Eigenschaften der Substanzen gegenüber Eitererregern fest, und das unter dem Namen Pyoctaninum coerulum (Methylviolett) bekannte Präparat wird jetzt noch als Wunddesinfektionsmittel gebraucht.

Die Brauchbarkeit des Trypaflavins als Wunddesinfektionsmittel wurde von Browning und Gulbransen festgestellt. Besonders stark ist die Wirkung des Trypaflavins auf Streptokokken, weniger stark bei Staphylokokken Beim Menschen wird es mit Erfolg bei infizierten Wunden, auch bei septischen Erkrankungen, gonorrhoeischen Prozessen und Cystitiden angewandt.

Eine Verbindung des Trypaflavins mit Silbernitrat ist unter dem Namen Argoflavin (Silbergehalt 20 %) im Handel.

Aehnliche Präparate stellen Trypaflavin - Cadmium (Cadmium 25,4 %), Trypaflavin-Kupfer (Kupfer 14,9 %) u. Trypaflavin-Gold (Gold 2,5 %) dar.

Nach Versuchen von Morgenroth, Laqueur und Wolf ist Rivanol Streptokokken gegenüber ebenso wirksam wie Trypaflavin bei Staphylokokkeninfektionen. Bei manchen Streptokokkenstämmen ist die abtötende Wirkung des Riva-

nols noch erhöht, und seine Giftwirkung auf den gesunden Organismus ist gering. (Schloßberger).

Untersuchungen von Morgenroth und Schnitzer an hämolytisch wachsenden Streptokokken haben gezeigt, daß diese unter Einwirkung von chemischen Mitteln, z. B. Rivanol, sich in grünwachsende überführen lassen. Die Empfindlichkeit der Streptokokken im grünen Zustande ist stets erhöht, so daß mit geringeren Rivanoldosen der vergrünte Stamm abgetötet werden kann. Die Abnahme der Virulenz ist wahrscheinlich abhängig von dem Einfluß der Schutzkräfte des infizierten Körpers, gleichzeitig nimmt die Fähigkeit zur Hämolyse ab. Fr. Meyer nimmt, an Hand von Versuchen mit Rivanol, an, daß die Heilung der Streptokokkeninfektion auf dem Wege der Virulenzabschwächung erfolgt.

Die Entdeckung der Antikörper und Antitoxine von Emil von Behring und die Einführung der Serum- und Vaccinationstherapie tat der Chemotherapie Abbruch, denn man hoffte, nun neue Wege gehen zu können und auf alle Infektionskrankheiten im gleichen Maße einwirken zu können. Behring erreichte mit seinem Diphtherieheilserum unumstrittene Erfolge, aber die Krankheitsverhütung infektiöser Prozesse, z. B. Streptokokkeninfektion, durch entsprechende Heilsera enttäuschte die gestellte Hoffnung. Die Chemotherapie konnte sich behaupten. Da die bisherigen Chemotherapeutica teils im Tierversuch, teils bei klinischer Auswertung in keiner Weise befriedigten, war die Suche nach neuen Mitteln durchaus gerechtfertigt.

Von den I.G.Farben wurde dem hiesigen Hygienischen Universitätsinstitut ein neuer Akridinfarbstoff, Balkanol, übergeben. Nach Angaben von Herrn Prof. Bürgers untersuchte ich Balkanol in seiner Wirkung auf Streptokokkeninfektionen bei weißen Mäusen.

Balkanol ist ein arsinsaures Salz eines Akridinfarbstoffes und stellt ein rostrotes Pulver dar. Es löst sich mittels der in Ampullen beigegebenen 10 % Glukose-Lösung.

Anschließend gebe ich einen Auszug der Untersuchungen der I. G. Farben wieder:

Therapeutische Wirkungen:

Toxizität bei Mäusen:

subcutan: Dosis letalis 1,0 g pro kg, Dosis tolerata 0,5 g pro kg.

Die Verträglichkeit im Gewebe ist besser als diejenige von Trypaflavin oder des Akridinfarbstoffes 3043 b. Seine Wirksamkeit gegen Streptokokken ist noch gesteigert, und Balkanol hat eine bemerkenswerte Abnahme der Toxizität gegenüber dem zugrundeliegenden Akridinfarbstoff aufzuweisen.

Im Gewebe abtötende Konzentration von Balkanol bei Streptokokken 1 : 40 000.

Wirkung im Tierversuch bei Allgemeininfektion:

Streptokokken: Dosis curativa: 100 mg/kg Maus bei subcutaner Behandlung.

Balkanol besitzt die unverändert gute Wirkung auf Streptokokken, trotz dem geringen Gehalt an wirksamer Base. Der chemotherapeutische Index ($^1/_5$ subcutan) ist infolge der geringeren Giftigkeit noch besser.

Klinische Wirkung: Die bisherigen klinischen Erfahrungen mit Balkanol sind günstig und haben gezeigt, daß Balkanol vor allem spezifisch bei Streptokokken-Infektion seine größte Wirksamkeit entfaltet. Inzwischen hat sich scheinbar das Prontovil als ein wirksameres Präparat erwiesen.

Für den Verlauf der Tierversuche dieser vorliegenden Arbeit mit Balkanol gebe ich eine kurze Gliederung an:

I. Balkanol vor der Infektion.
   a) Balkanol subcutan, Infektion subcutan.
   b) Balkanol subcutan, Infektion intraperitoneal.

II. Balkanol gleichzeitig mit der Infektion.
   a) Infektion cutan, Balkanol subcutan.
   b) Infektion subcutan, Balkanol subcutan.
   c) Infektion und Balkanol intraperitoneal.

III. Balkanol nach der Infektion.
   a) Infektion subcutan und Balkanol subcutan.
   b) Infektion intraperitoneal und Balkanol subcutan.

Für die Versuche, die ich nach den Angaben von Herrn Prof. Bürgers anstellte, benutzte ich den Stamm Streptokokkus hämolytikus Wacker, den Herr Prof. Domagk, Elberfeld, liebenswürdigerweise dem Institut überließ. Der Stamm wurde auf Rinderblutagar ohne Tierpassagen weitergezüchtet. Als Versuchstiere dienten weiße Mäuse. Von dem Streptokokkenstamm stellte ich mir eine 24 stündige

Serumbouillonkultur her. Durch entsprechende Verdünnungen dieser Kultur konnte ich die tödliche Dosis für weiße Mäuse ziemlich genau bestimmen.

Cutan infizierte Mäuse starben nach 0,1 ccm einer Verdünnung von 1 : 1 000 nach 2 Tagen.

0,1 ccm einer Verdünnung 1 : 100 000 tötete subcutan infizierte Mäuse nach 4 Tagen.

Die intraperitoneale Dosis letalis betrug 0,1 ccm einer Verdünnung 1 : 1 000 000 nach 3 Tagen.

Der Akridinfarbstoff Balkanol war in zugeschmolzenen Ampullen zu 0,05 g enthalten. Mit einem von I. G. Farben dazu bestimmten Lösungsmittel, 10 % Glukose, bereitete ich mir die benötigten Verdünnungen. Am meisten benutzte ich eine Verdünnung 1 : 40, d. h. 0,05 g Balkanol wurden mit 2 ccm Lösungsmittel versetzt. Die Lösungen wurden höchstens 3 Tage lang benutzt und im Eisschrank aufbewahrt. Balkanol wurde subcutan injiziert, nur in der zweiten Versuchsreihe einmal intraperitoneal.

Von den gestorbenen Tieren wurden Abstriche von Herzblut und Milz gemacht.

+, ++, +++ bedeuten geringes, starkes und sehr starkes Wachstum von Streptokokkenkolonien auf Blutagarplatte nach 24stündigem Verbleiben im Brutschrank. Wenn nur wenige Kolonien wuchsen, so habe ich bei diesen Versuchen die Zahl angegeben.

## I. Balkanol vor der Infektion.

### a) Balkanol und Infektion subcutan.

#### Versuch 1.

3 Mäuse wurden mit 0,2 ccm Balkanollösung 1 : 40 subcutan behandelt.
Nach $^1/_2$ Std. wurde Maus 1 mit 0,1 ccm e. Verd. 1:10000,
nach $^1/_2$ Std. wurde Maus 2 mit 0,1 ccm e. Verd. 1:20000,
nach $^1/_2$ Std. wurde Maus 3 mit 0,1 ccm e. Verd. 1:40000
vom Streptokokk. häm. Wacker (Dosis letalis 1 : 100 000) subcutan infiziert. Die unbehandelte Kontrollmaus (1 : 40 000) starb nach 3 Tagen. Die andern Mäuse wurden gerettet.

#### Versuch 2.

Mit 0,1 ccm Balkanollösung 1 : 40 wurden 4 Mäuse subcutan behandelt. Die subcutane Infektion erfolgte bei Maus 1 u. 2 nach einer Std., bei Maus 3 u. 4 erst nach 2 Std.

Maus 1, 3 u. 5 (Kontrolle) erhielten 0,1 ccm e. Verd. 1:10000, Maus 2, 4 u. 6 (Kontrolle erhielten 0,1 ccm e. Verd. 1:20000 vom Stamm Strept. häm. Wacker subcutan.

Maus 6 war nach 2 Tagen tot, Maus 5 nach 4 Tagen. Die behandelten Tiere wurden gerettet.

Versuch 3.

6 Mäuse wurden subcutan mit 0,1 ccm Balkanollösung 1 : 40 vorbehandelt.

Maus 1 wurde nach 1 Std. mit 0,1 ccm e. Verd. 1:10 000,
Maus 2 wurde nach 2 Std. mit 0,1 ccm e. Verd. 1:10000,
Maus 3 wurde nach 4 Std. mit 0,1 ccm e. Verd. 1:10000,
Maus 4 wurde nach 8 Std. mit 0,1 ccm e. Verd. 1:10000,
Maus 5 wurde nach 12 Std. mit 0,1 ccm e. Verd. 1:10000,
Maus 6 wurde nach 24 Std. mit 0,1 ccm e. Verd. 1:10000,
Maus 7 (Kontrolle) —— mit 0,1 ccm e. Verd. 1:10000,

Die 6. Maus starb nach 7 Tagen, Herz +++, Milz +++. Die Kontrolle blieb leben, es besteht die Möglichkeit einer Verwechselung.

Versuch 4.

6 Mäuse wurden mit 0,1 ccm Balkanollösung 1 : 40 vorbehandelt. Maus 1 wurde nach einer Stunde, Maus 2 nach 2 Stunden, Maus 3 nach 4 Stunden, Maus 4 nach 8 Stunden, Maus 5 nach 12 Stunden und Maus 6 nach 24 Stunden mit 0,2 ccm einer Verdünnung 1 : 10 000 subcutan infiziert.

Maus 2 starb nach 4 Tagen, Herz 7 häm. Kolonien, Milz +. Die andern Tiere blieben am Leben.

Versuch 5.

6 Mäuse wurden mit 0,1 ccm Balkanollösung 1 : 40 subcutan behandelt.

Maus 1 wurde nach einer Stunde, Maus 2 nach 2 Stunden, Maus 3 nach 4 Stunden, Maus 4 nach 8 Stunden, Maus 5 nach 12 Stunden und Maus 6 nach 24 Stunden mit 0,4 ccm einer Strept. häm. Wackerverdünnung 1 : 10 000 subcutan infiziert. Maus 4 war nach 3 Tagen tot, Herz +++, Milz +++. Maus 6 starb nach 3 Tagen, Herz +++, Milz +++.

Das Kontrolltier, das für Versuch 3, 4 u. 5 angesetzt war, blieb am Leben. Das Ergebnis dieser Versuche kann daher nicht gewertet werden.

Versuch 6.

6 Mäuse wurden subcutan mit 0,1 ccm Balkanollösung 1 : 40 behandelt. Maus 1 wurde nach einer Stunde, Maus 2 nach 2 Stunden, Maus 3 nach 4 Stunden, Maus 4 nach 8 Stunden, Maus 5 nach 12 Stunden und Maus 6 nach 24 Stunden mit 0,1 ccm der Strept. häm. Wacker Verdünnung 1 : 1000 subcutan infiziert.

Maus 5 war am 2. Tag tot, Herz +++, Milz +++.

Maus 4 und 6 starben nach 3 Tagen, Herz +++, Milz +++.

Maus 2 war am 7. Tag tot. Herz ++, Milz ++.

Das Kontrolltier war nach 3 Tagen tot, Herz ++, Milz - .

Die lebenden Mäuse wurden nach 14 Tagen abgesetzt.

Versuch 7.

6 Mäuse erhielten 0,2 ccm Balkanollösung 1 : 40 subcutan. Maus 1 wurde nach 1 Stunde, Maus 2 nach 2 Stunden, Maus 3 nach 4 Stunden, Maus 4 nach 8 Stunden, Maus 5 nach 21 Stunden und Maus 6 nach 24 Stunden mit 0,1 ccm der Strept. häm. Wacker Verd. 1 : 10 000 subcutan infiziert.

Maus 5 starb nach 7 Tagen, Herz 2 häm. Kolonien. Die übrigen Tiere wurden gerettet.

Versuch 8.

6 Mäuse erhielten 0,2 ccm Balkanollösung 1 : 40 subcutan. Maus 1 wurde nach einer Stunde, Maus 2 nach 2 Stunden, Maus 3 nach 4 Stunden, Maus 4 nach 8 Stunden, Maus 5 nach 21 Stunden und Maus 6 nach 24 Stunden mit 0,2 ccm der Strept. häm. Wacker Verd. 1 : 10 000 subcutan infiziert.

Maus 5 starb nach 5 Tagen, Herz +++, Milz +++, Maus 6 war am 6. Tag tot, Herz und Milz ohne häm. Streptokokken.

Versuch 9.

6 Mäuse erhielten 0,2 ccm Balkanollösung 1 : 40 subcutan. Die subcutane Infektion erfolgte bei Maus 1 nach einer Stunde, bei Maus 2 nach 2 Stunden, bei Maus 3 nach 4 Stunden, bei Maus 4 nach 8 Stunden, bei Maus 5 nach 21 Stunden und bei Maus 6 nach 24 Stunden mit 0,4 ccm Strept. häm. Wacker Verd. 1 : 10 000.

Die Kontrolle (0,1 ccm 1 : 10 000) starb nach 2 Tagen, Milz +++ stark vergrößert.

Diese Kontrolle gilt für Versuch 7, 8, 9, 10.

Maus 3 war am 3. Tag tot, Herz und Milz ohne Befund.

Maus 5 starb nach 3 Tagen, Herz +++.

Maus 6 war am 4. Tag tot, Herz o. B., Milz +++.

Maus 2 starb nach 10 Tagen, Herz ohne Befund.

Versuch 10.

5 Mäuse erhielten 0,2 ccm Balkanollösung 1 : 40 subcutan. Maus 1 wurde nach einer Stunde, Maus 2 nach 2 Stunden, Maus 3 nach 4 Stunden, Maus 4 nach 8 Stunden und Maus 5 nach 24 Stunden mit 0,1 ccm der Strept. häm. Wacker Verd. 1 : 1000 subcutan infiziert. Maus 1 starb nach einem Tag, Herz +++, Milz +++. In den Versuchen 8, 9 und 10 wurden von 23 Mäusen 15 Mäuse durch Balkanol gegen die Infektion geschützt.

Versuch 11.

8 Mäuse wurden mit 0,1 ccm Balkanollösung 1 : 40 vorbehandelt. Die Infektion setzte nach 2 Stunden ein. 2 Mäuse erhielten 0,1 ccm 1 : 500 000.

Maus 3 und 4 erhielten 0,1 ccm 1 : 250 000,

Maus 5 und 6 erhielten 0,1 ccm 1 : 125 000,

Maus 7 und 8 erhielten 0,1 ccm 1 : 50 000 subcutan der Strept. häm. Wacker Verd. (Für Versuch 11, 12, 13 beträgt die Dosis letalis 1 : 500 000 nach 4 Tagen). Maus 4 starb nach 29 Tagen, Herz ohne Streptokokken. Maus 6 starb nach 28 Tagen, Herz und Milz ohne Befund.

Versuch 12.

8 Mäuse erhielten subcutan 0,1 ccm Balkanollösung 1 : 80.

Maus 1 u. 2 erhielten nach 2 Std. 0,1 ccm 1 : 500 000,

Maus 3 u. 4 erhielten nach 2 Std. 0,1 ccm 1 : 250 000,

Maus 5. u. 6 erhielten nach 2 Std. 0,1 ccm 1 : 125 000,

Maus 7 u. 8 erhielten nach 2 Std. 0,1 ccm 1 : 50 000 der Strept. häm. Wacker Verd. subcutan.

Maus 7 starb nach 5 Tagen, Herz +++, Milz +++.

Maus 6 starb nach 8 Tagen, Herz +++, Milz +++.

Maus 5 starb nach 12 Tagen, Herz +++, Milz +++.

Maus 1 starb nach 17 Tagen, Herz +++, Milz +++.

Maus 4 starb nach 25 Tagen, Herz +++, Milz +++.

Versuch 13.

8 Mäuse erhielten subcutan 0,1 ccm Balkanollösung 1 : 400. Die subcutane Infektion setzte nach 2 Stunden ein.

Maus 1 und 2 wurden mit 0,1 ccm 1 : 500 000,
Maus 3 und 4 wurden mit 0,1 ccm 1 : 250 000,
Maus 5 und 6 wurden mit 0,1 ccm 1 : 125 000,
Maus 7 und 8 wurden mit 0,1 ccm 1 : 50 000

der Strept. häm. Wacker Verd. infiziert. Maus 7 starb nach 4 Tagen, Herz +++, Milz +++. Von den 8 Kontrollmäusen von Versuch 11, 12, 13, von denen je 2 mit den Verdünnungen 1 : 500 000, 1 : 250 000, 1 : 25 000 u. 1 : 50000 infiziert waren, starben 4 Tiere nach 3 Tagen. Die Kontrolltiere 1 : 250 000 blieben am Leben.

In den Versuchen 11, 12 und 13 wurden von 24 infizierten Mäusen 16 durch Balkanol gerettet.

**I. b. Balkanol subcutan, Infektion intraperitoneal.**

Versuch 14.

2 Mäuse erhielten 0,1 ccm Balkanollösung 1 : 40 subcutan.

Nach 1 Std. wurde Maus 1 mit 0,1 ccm 1 : 10 000
nach 1 Std. wurde Maus 2 mit 0,1 ccm 1 : 25 000

der Strept. häm. Wacker Verd. (Dosis letalis 1 : 1 000 000) intraperitoneal infiziert.

Die Kontrollen 1 : 10000, 1 : 25000 starben in 24 Std., Maus 1 war am 4. Tag tot, Herz und Milz zeigten nur einige häm. wachsende Kolonien.

Versuch 15.

4 Mäuse erhielten 0,1 ccm Balkanollösung 1 : 40 subcutan.

Maus 1 wurde nach 1 Stunde mit 0,1 ccm 1 : 100 000,
Maus 2 wurde nach 1 Stunde mit 0,1 ccm 1 : 50 000,
Maus 3 wurde nach 2 Stunden mit 0,1 ccm 1 : 100 000,
Maus 4 wurde nach 2 Stunden mit 0,1 ccm 1 : 50 000

der Strept. häm. Wacker Verd. intraperitoneal infiziert. Dieselben Dosen wie Maus 1 und 2 erhielten 2 Kontrolltiere. Kontrollmaus 1 : 50 000 starb nach einem Tag, die andere unbehandelte Maus war nach 2 Tagen tot.

Maus 4 war nach 5 Tagen tot, Herz und Milz ohne Streptokokken.

Versuch 16.

2 Mäuse erhielten 0,1 ccm Balkanollösung 1 : 40 subcutan. Die Infektion erfolgte nach 2 Stunden. Maus und 4 (Kontrolle) wurden mit 0,1 ccm 1 : 10 000, Maus 2 u. 3 (Kontrolle) mit 0,1 ccm 1 : 25 000 der Strept. häm. Wacker Verd. intraperitoneal infiziert.

Die beiden Kontrollen starben nach 24 Stunden. Maus 1 starb nach 2 Tagen, Herz ++, Milz ++.

Von 8 Mäusen wurden in den Versuchen 14, 15, 16 5 Tiere gerettet. Die Versuchstiere wurden nach 14 Tagen abgesetzt.

Versuch 17.

5 Mäuse erhielten 0,2 ccm Balkanollösung 1 : 40 subcutan. Maus 1 wurde nach einer Std., Maus 2 nach 2 Std., Maus 3 nach 4 Stunden, Maus 4 nach 8 Stunden und Maus 5 nach 24 Stunden mit 0,1 ccm 1 : 10 000 der Strept. häm. Wacker Verd. intraperitoneal infiziert. Die Kontrolle mit derselben Dosis starb nach einem Tag, sie gilt für Versuch 18, 19. Maus 5 starb am 3. Tag, Herz +++, Milz +++.

Versuch 18.

5 Mäuse erhielten 0,2 ccm Balkanollösung 1 : 40 subcutan. Maus 1 wurde nach einer Std., Maus 2 nach 2 Std., Maus 3 nach 4 Stunden, Maus 4 nach 8 Std., und Maus 5 nach 24 Stunden mit 0,2 ccm 1 : 10 000 der Strept. häm. Wacker Verd. intraperitoneal infiziert.

Maus 5 war nach 3 Tagen tot, Herz +++ Milz +++, Oedem an der Infektionsstelle.

Versuch 19.

5 Mäuse erhielten 0,2 ccm Balkanollösung 1 : 40 subcutan. Maus 1 wurde nach einer Std., Maus 2 nach 2 Std., Maus 3 nach 4 Stunden, Maus 4 nach 8 Std., Maus 5 nach 24 Stunden mit 0,4 ccm 1 : 10 000 der Strept. häm. Wacker Verd. intraperitoneal infiziert.

Maus 5 starb nach einem Tag, Herz +++, Milz +++. In Versuch 17, 18, 19 konnten von 15 infizierten Mäusen 12 Tiere gerettet werden. Die Versuchstiere wurden nach 4 Wochen abgesetzt.

Versuch 20.

8 Mäuse erhielten 0,1 ccm Balkanollösung 1 : 40 subcutan. Die Infektion setzte nach 2 Stunden ein.

Maus 1 und 2 erhielten 0,1 ccm 1 : 10 000 000,
Maus 3 und 4 erhielten 0,1 ccm 1 : 5 000 000,
Maus 5 und 6 erhielten 0,4 ccm 1 : 10 000 000,
Maus 7 und 8 erhielten 0,6 ccm 1 : 10 000 000
der Strept. häm. Wacker Verd. (Dosis letalis für Versuch 20, 21, 22 1 : 10 000 000 nach 3 Tagen) intraperitoneal injiziert. Maus 5 starb nach 2 Tagen, Herz [illegible], Milz [illegible].

Versuch 21.

8 Mäuse erhielten 0,1 ccm Balkanollösung 1 : 80 subcutan. Die Infektion setzte nach 2 Stunden ein.
Maus 1 und 2 wurden mit 0,1 ccm 1 : 10 000 000,
Maus 3 und 4 wurden mit 0,1 ccm 1 : 5 000 000,
Maus 5 und 6 wurden mit 0,4 ccm 1 : 10 000 000,
Maus 7 und 8 wurden mit 0,6 ccm 1 : 10 000 000
der Strept. häm. Wacker Verdünnung intraperitoneal infiziert. Die Tiere 5, 6 und 8 starben nach 2 Tagen, Herz [illegible], Milz [illegible]. Maus 7 starb nach 3 Tagen, Herz [illegible], Milz [illegible].

Maus 2 starb nach 14 Tagen, Herz 2 häm. Kolonien, Milz 9 häm. Kolonien.

Versuch 22.

8 Mäuse erhielten subcutan 0,1 ccm Balkanollösung 1 : 400. Die Infektion erfolgte nach 2 Stunden.
Maus 1 und 2 wurden mit 0,1 ccm 1 : 10 000 000,
Maus 3 und 4 wurden mit 0,1 ccm 1 : 5 000 000,
Maus 5 und 6 wurden mit 0,4 ccm 1 : 10 000 000,
Maus 7 und 8 wurden mit 0,6 ccm 1 : 10 000 000
der Strept. häm. Wacker Verd. intraperitoneal infiziert. Von den 8 unbehandelten Kontrollen, für Versuch 20—22 geltend, starben nur 4 Tiere und zwar die mit den stärksten Dosen infizierten nach 2 Tagen. Die Mäuse 5, 6 und 8 starben nach 2 Tagen, Herz [illegible], Milz [illegible]. In den Versuchen 20—22 blieben von 24 behandelten Tieren 15 am Leben, diese wurden nach 4 Wochen abgesetzt.

### II. Balkanol gleichzeitig mit der Infektion.

a) Infektion cutan, Balkanol subcutan.

Versuch 23.

Die cutane Infektion wurde entsprechend einer Methode von Hata folgendermaßen vorgenommen. Die

Versuchsmäuse wurden mit einem scharfen Skalpell am Bauch ca. 1 cm lang geritzt, ohne ein Hautgefäß zu verletzen. In diese Wunde wurde die Streptokokkenverdünnung eingerieben, und an 4 Stellen wurde sie mit Balkanol umspritzt.

Maus 1 und 3 wurden mit 0,1 ccm einer Verdünnung 1 : 200 vom Stamm Streptokokkus hämolytikus Wacker (Dosis letalis 1 : 1 000) cutan infiziert. Maus 2 und 4 wurden mit einer Verd. 1 : 400 infiziert. Maus 1 und 2 erhielten gleichzeitig um die Infektion herum je 0,1 ccm Balkanollösung 1 : 40 injiziert. Maus 3 und 4 blieben als Kontrollen unbehandelt. Nr. 3 starb nach 2 Tagen, Herz –, Milz +++. Der Versuch wurde nach 8 Tagen abgesetzt.

Versuch 24.

5 Mäuse wurden wie in Versuch 23 mit 0,1 ccm einer Strept. häm. Wacker Verd. 1 : 10 000 cutan infiziert. Maus 5 blieb als Kontrolle unbehandelt.

Maus 1 wurde mit einer Balkanolverdünnung 1 : 40,
Maus 2 wurde mit einer Balkanolverdünnung 1 : 20,
Maus 3 wurde mit einer Balkanolverdünnung 1 : 10,
Maus 4 wurde mit einer Balkanolverdünnung 1 : 4
viermal mit je 0,1 ccm umspritzt.

Der Versuch besagt nichts, weil die Kontrolle am Leben blieb.

Versuch 25.

5 Mäuse wurden mit 0,2 ccm einer Strept. häm. Wacker Verd. 1 : 10 000 cutan infiziert. Maus 5 blieb als Kontrolle unbehandelt.

Maus 1 wurde mit einer Balkanollösung 1 : 40,
Maus 2 wurde mit einer Balkanollösung 1 : 20,
Maus 3 wurde mit einer Balkanollösung 1 : 10,
Maus 4 wurde mit einer Balkanollösung 1 : 4
an 4 Stellen mit je 0,1 ccm umspritzt.

Maus 2 starb nach 7 Tagen, Herz +++, Milz ++. Die Kontrolle und die anderen behandelten Tiere blieben am Leben (nach 14 Tagen abgesetzt). Die cutan infizierten Mäuse zeigten ein sehr verschiedenes Ergebnis, so daß keine deutliche Schutzwirkung bewiesen wurde. Wegen dieser Unsicherheit wurde die Cutanmethode nicht weiter verwandt.

II. b) Balkanol subcutan, Infektion subcutan.

Versuch 26.

4 Mäuse wurden mit 0,2 ccm Balkanollösung 1 : 40 subcutan behandelt. Gleichzeitig erhielt Maus 1 0,1 ccm einer Verd. 1 : 10 000 vom Stamm. Strept. häm. Wacker (Dosis letalis 1 : 100 000) subcutan. Maus 2 erhielt 0,2 ccm einer Verd. 1 : 10 000, Maus 3 0,4 ccm e. Verd. 1 : 10 000 und Maus 4 0,1 ccm e. Verd. 1 : 1000.

Maus 1 starb nach 2 Tagen, Herz und Milz ohne Befund. Nach 8 Tagen wurden die lebenden Mäuse abgesetzt.

Versuch 27.

4 Mäuse wurden mit 0,1 ccm Balkanollösung 1 : 40 behandelt. Gleichzeitig erhielt

Maus 1 0,1 ccm der Verd. 1 : 10 000,
Maus 2 0,2 ccm der Verd. 1 : 10 000,
Maus 3 0,4 ccm der Verd. 1 : 10 000,
Maus 4 0,1 ccm der Verd. 1 : 1 000 subcutan injiziert.

Alle Mäuse blieben am Leben. Der Versuch ist aber nicht mitzubewerten, weil keine Kontrollen mitangesetzt waren.

Versuch 28.

3 Mäuse wurden mit 0,1 ccm einer Verd. 1 : 10 000, 1 : 20 000 und 1 : 40 000 (Kontrolle) subcutan infiziert.

Gleichzeitig erhielten Maus 1 und 2 0,2 ccm Balkanollösung 1 : 40 subcutan.

Die Kontrollmaus starb nach 3 Tagen, Herz +++, Milz +++.

In diesem Versuch konnten 2 Mäuse durch Balkanol gegen die Infektion geschützt werden.

III c) Balkanol und Infektion intraperitoneal.

Versuch 29.

3 Mäuse wurden mit 0,2 ccm Balkanollösung 1 : 40 intraperitoneal injiziert.

Gleichzeitig wurde Maus 1 mit 0,1 ccm e. Verd. 1 : 10 000, gleichzeitig wurde Maus 2 mit 0,2 ccm e. Verd. 1 : 10 000, gleichzeitig wurde Maus 3 mit 0,4 ccm e. Verd. 1 : 10 000 vom Stamm Strept. häm. Wacker (Dosis letalis 1 : 1 000 000) intraperitoneal infiziert.

Die Kontrollmaus 0,1 ccm 1 : 10 000 starb nach 3 Tagen. Maus 2 und 3 waren nach 2 Tagen tot, Maus 2, Herz 2 häm. Kolonie, Milz 1 häm. Kolonien. Maus 3, Herz 4 häm. Kolonien Milz 8 häm. Kolonie. Es hat also

offenbar das Balkanol die Zahl der Streptokokken in den Organen vermindert.

Versuch 30.

3 Mäuse erhielten 0,1 ccm Balkanollösung 1 : 40 intraperitoneal. Gleichzeitig wurden 3 Mäuse wie in Versuch 29 intraperitoneal infiziert. Das Kontrolltier war dasselbe wie in Versuch 29. Maus 1 und 3 starben in 24 Stunden, Herz und Milz bei beiden ohne Befund. Maus 2 war am 3. Tag tot, Herz -, Milz . Bei den Versuchen 29 und 30 konnte man von 6 Mäusen eine durch Balkanol retten.

III. Balkanol nach der Infektion.

a) Infektion subcutan, Balkanol subcutan.

Versuch 31.

7 Mäuse wurden mit 0,1 ccm der Verdünnung 1 : 10000 vom Stamm Strept. häm. Wacker (Dosis letalis 1 : 100 000) subcutan infiziert.

Maus 6 und 7 blieben als Kontrollen unbehandelt.

Maus 1 wurde nach einer halben Stunde, Maus 2 nach einer Stunde, Maus 3 nach 2 Stunden, Maus 4 nach 4 Stunden und Maus 5 nach 8 Stunden mit 0,1 ccm Balkanollösung 1 : 40 subcutan behandelt.

Die Kontrollen und die behandelten Tiere blieben am Leben. Die Ursache beruht vielleicht auf der Virulenzabschwächung des Streptokokkenstammes oder auf einem Technikfehler.

Versuch 32.

7 Mäuse wurden mit 0,2 ccm der Verdünnung 1:10000 vom Stamm Strept. häm. Wacker subcutan infiziert.

Maus 6 und 7 blieben als Kontrollen unbehandelt.

Maus 1 wurde nach einer halben Stunde, Maus 2 nach einer Stunde, Maus 3 nach 2 Stunden, Maus 4 nach 4 Stunden und Maus 5 nach 8 Stunden mit 0,1 ccm Balkanollösung 1 : 40 subcutan behandelt. Die Kontrollen starben nach 2 Tagen. Die behandelten Tiere blieben am Leben und wurden nach 4 Wochen abgesetzt.

Versuch 33.

7 Mäuse wurden mit 0,1 ccm der Verd. 1 : 10 000 vom Stamm Strept. häm. Wacker subcutan infiziert.

Maus 1 wurde nach einer halben Stunde, Maus 2 nach einer Stunde, Maus 3 nach 2 Stunden, Maus 4 nach 4 Stunden und Maus 5 nach 8 Stunden mit 0,2 ccm Bal-

kanollösung 1 : 40 behandelt. Maus 6 (unbehandelte Kontrolle) starb nach 3 Tagen, Herz [illegible], Milz [illegible]. Maus 7, (unbehandelte Kontrolle) starb nach 4 Tagen, Herz [illegible], Milz [illegible]. Maus 4 starb nach 2 Tagen, Herz [illegible], Milz [illegible]. Der Versuch wurde nach 4 Wochen abgesetzt.

Versuch 34.

6 Mäuse wurden mit 0,2 ccm der Verd. 1 : 10 000 vom Stamm Strept. häm. Wacker subcutan infiziert.

Maus 1 wurde nach ½ Std., Maus 2 nach 1 Std., Maus 3 nach 2 Std., Maus 4 nach 4 Std. und Maus 5 nach 8 Std. mit 0,2 ccm Balkanollösung 1:40 behandelt. Maus 6 (Kontrolle) starb nach 4 Tagen. Maus 4 war am 2. Tag tot, Herz [illegible], Milz [illegible]. Maus 5 starb nach 4 Tagen (Herz und Milz keine Streptokokken).

Die Versuchstiere wurden nach 4 Wochen abgesetzt.

In den Versuchen 31—34 konnten von 20 Tieren 17 durch Balkanol geschützt werden.

**III. b) Infektion intraperitoneal, Balkanol subcutan.**

Versuch 35.

Maus 1 und 3 wurden mit 0,1 ccm der Verd. 1:10000 vom Stamm Strept. häm. Wacker (Dosis letalis 1:1000000) intraperitoneal infiziert. Maus 2, 4, 5 (Kontrolle) wurden mit 0,1 ccm 1 : 25 000 infiziert. Maus 1 und 2 erhielten nach 3 Stunden, Maus 3 und 4 nach 4 Stunden 0,1 ccm Balkanollösung 1 : 40 subcutan. Das Kontrolltier starb nach 3 Tagen. Der Versuch wurde nach 4 Wochen abgesetzt.

Versuch 36.

Maus 1 u. 2 wurden mit 0,1 ccm der Verd. 1 : 25 000,
Maus 3 u. 4 wurden mit 0,1 ccm der Verd. 1 : 50 000,
Maus 5 u. 6 wurden mit 0,1 ccm der Verd. 1 : 100 000
Maus 7 u. 8 wurden mit 0,1 ccm der Verd. 1 : 500 000,
Maus 9 u. 10 wurden mit 0,1 ccm der Verd. 1 : 1000 000,
Maus 11 u. 12 wurden mit 0,1 ccm der Verd. 1 : 5000 000,
Maus 13 u. 14 wurden mit 0,1 ccm der Verd. 1 : 10000 000,
Maus 15 u. 16 wurden mit 0,1 ccm der Verd. 1 : 5000 000, (Kontrollen),
Maus 17 u. 18 wurden mit 0,1 ccm der Verd. 1 : 10000 000, (Kontrollen)

vom Stamm Strept. häm. Wacker intraperitoneal infiziert.

Maus 1—14 erhielten nach 6 Stunden 0,1 ccm Balkanollösung 1 : 40 subcutan. Maus 13 starb nach 4 Tagen, Herz [illegible], Milz [illegible]; Maus 11 starb nach 11 Tagen,

Herz ++, Milz ; ; Maus 1 starb nach 11 Tagen, Herz und Milz ohne Befund; Maus 2 war nach 2 Tagen tot, Herz ++ , Milz ++ ; Maus 12 war nach 26 Tagen tot, Herz und Milz ohne Befund. Die 4 Kontrolltiere blieben am Leben, (vielleicht Technikfehler). Die lebenden Tiere wurden nach 4 Wochen abgesetzt.

Versuch 37.

Maus 1 u. 2 wurden mit 0,1 ccm der Verd. 1 : 25 000,
Maus 3 u. 4 wurden mit 0,1 ccm der Verd. 1 : 50 000,
Maus 5 u. 6 wurden mit 0,1 ccm der Verd. 1 : 100 000,
Maus 7 u. 8 wurden mit 0,1 ccm der Verd. 1 : 500 000,
Maus 9 u. 10 wurden mit 0,1 ccm der Verd. 1 : 1000 000,
Maus 11 u. 12 wurden mit 0,1 ccm der Verd. 1 : 5000 000,
Maus 13 u. 14 wurden mit 0,1 ccm der Verd. 1 : 10000 000,
Maus 15 u. 16 wurden mit 0,1 ccm der Verd. 1 : 5000 000, (Kontrollen),
Maus 17 u. 18 wurden mit 0,1 ccm der Verd. 1 : 10000 000, (Kontrollen),

vom Stamm Strept. häm. Wacker (Dosis letalis 1:10000000 gültig für Versuch 36, 37, 38, 39) intraperitoneal infiziert. Maus 1 –14 wurden nach 8 Stunden mit 0,1 ccm Balkanollösung 1 : 40 behandelt. Die Kontrolle 18 starb nach 2 Tagen, die Kontrolle 17 nach 5 Tagen. Das behandelte Tier 13 war nach 9 Tagen tot, Herz +++, Milz +++. Der Versuch wurde nach 3 Wochen abgesetzt. In den Versuchen 36, 37 wurden von 28 infizierten Mäusen 22 geschützt; vielleicht beruht ein Teil der Schutzwirkung auf der Virulenzabschwächung des Streptokokkenstammes.

Versuch 38.

Maus 1 wurde mit 0,1 ccm der Verd. 1 : 25 000,
Maus 2 wurde mit 0,1 ccm der Verd. 1 : 50 000,
Maus 3 wurde mit 0,1 ccm der Verd. 1 : 100 000,
Maus 4 wurde mit 0,1 ccm der Verd. 1 : 500 000,
Maus 5 wurde mit 0,1 ccm der Verd. 1 : 1000 000,
Maus 6 wurde mit 0,1 ccm der Verd. 1 : 5000 000,
Maus 7 wurde mit 0,1 ccm der Verd. 1 : 10000 000,
Maus 8 wurde mit 0,1 ccm der Verd. 1 : 5000 000, (Kontrolle),
Maus 9 wurde mit 0,1 ccm der Verd. 1 : 10000 000, (Kontrolle),

vom Stamm Strept. häm. Wacker intraperitoneal infiziert. Nach 14 Stunden wurden die Tiere 1—7 mit 0,1 ccm Balkanollösung 1 : 40 behandelt. Maus 2 und 4 starben

nach 2 Tagen, Maus 3 und 5 nach 5 Tagen, Herz +++, Milz +++. Maus 1 war nach 7 Tagen tot, Herz ++, Milz 4 häm. Kolonien. Die Kontrollen blieben am Leben. Der Versuch wurde nach 14 Tagen abgesetzt.

Versuch 39.

Maus 1 u. 2 wurden mit 0,1 ccm 1 : 25 000,
Maus 3 u. 4 wurden mit 0,1 ccm 1 : 50 000,
Maus 5 u. 6 wurden mit 0,1 ccm 1 : 100 000,
Maus 7 u. 8 wurden mit 0,1 ccm 1 : 500 000,
Maus 9 u. 10 wurden mit 0,1 ccm 1 : 1000 000,
Maus 11 u. 12 wurden mit 0,1 ccm 1 : 5000 000,
Maus 13 u. 14 wurden mit 0,1 ccm 1 : 10000 000,
Maus 15 u. 16 wurden mit 0,1 ccm 1 : 25 000 (Kontrolle),
Maus 17 u. 18 wurden mit 0,1 ccm 1 : 10000 000 (Kontrolle),
der Strept. häm. Wacker Verd. intraperitoneal infiziert.

Nach 24 Stunden erhielten Maus 1—14 0,1 ccm Balkanollösung 1 : 40 subcutan.

Die Kontrollen 15, 16 starben am nächsten Tag.

Maus 1, 5 nach 2 Tagen, Maus 6 nach 3 Tagen, Maus 3 nach 9 Tagen, Herz +++, Milz +++.

Von 14 behandelten Mäusen starben nur 4. Versuch nach 14 Tagen abgesetzt.

Das Ergebnis dieser Versuchsreihe mag darin begründet sein, daß der Tierkörper schon Abwehrkräfte gegen die Infektion aktivierte, die dann durch die später einsetzende Balkanolbehandlung noch verstärkt wurden.

Eine Zusammenstellung der 3 verschiedenen Behandlungsarten mit Balkanol bei weißen Mäusen zeigte folgendes Ergebnis, das ich in 3 Tabellen zusammengefaßt habe.

Erfolgte die Balkanolgabe vor der Infektion, blieben von 125 Mäusen 86 am Leben. Die Balkanolvorbehandlung hielt in den meisten Fällen 8 auch 12 Stunden in ihrer Wirkungsweise an. Am sichersten war die Wirkung jedoch, wenn die Infektion nach 2 Stunden erfolgte.

Bei gleichzeitiger Balkanolgabe mit der Infektion blieben von 26 Mäusen 19 am Leben. Die günstigsten Ergebnisse zeigten die Versuche 23, 24 und 27. Hier wurden alle Tiere, auch die zum Teil mit großen Dosen infizierten, durch das Balkanol gerettet.

Setzte die Balkanolbehandlung nach der Infektion ein, so blieben von 73 Mäusen 55 am Leben. Noch nach 8 Stunden konnte man die infizierten Tiere durch die

einsetzende Balkanolbehandlung vor der fortschreitenden Infektion retten.

Bei der gewählten Versuchsanordnung machte sich die ungleiche Resistenz der Tiere manchmal störend bemerkbar. Es ist bekannt, daß bei dieser Erscheinung Rassenverschiedenheit, Ernährung und sonstige Außenfaktoren eine Rolle spielen. Trotzdem beweisen die Versuche eine deutliche Schutzwirkung des Balkanols, sogar dann, wenn die Behandlung eine gewisse Zeit nach der Infektion einsetzt. In dieser Arbeit wurde die Wirkung von Balkanol nur an einem hämolytischen Streptokokkenstamm und an weißen Mäusen erprobt. An Hand dieser kleinen Versuchsreihe ist es daher unmöglich, ein endgültiges Urteil über Balkanol zu fällen. Die chemotherapeutische Wirksamkeit ist zweifellos bei Balkanol vorhanden, nur müßte sie mit anderen Streptokokkenstämmen und an größeren Tieren genauer untersucht werden.

Herrn Professor Dr. Bürgers möchte ich an dieser Stelle für die Ueberlassung des Themas, für seine liebenswürdige Unterstützung und die Förderung meiner Arbeit meinen herzlichsten Dank aussprechen.

# Literatur.

Schloßberger: Chemotherapie der Infektionskrankheiten. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen Band III, 1.

von Lingelsheim: Streptokokkeninfektion. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen Band IV, 2.

Schiemann: Chemotherapeutische Versuche mit 3,6. Diaminoakridinverbindungen und anderen Farbstoffen. Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten. Band 97.

Morgenroth und Schnitzer: Zur chemotherapeutischen Biologie der Mikroorganismen. Chemotherapeutische Antisepsis und Zustandsänderungen der Streptokokken. Zeitschrift für Hygiene Band 97, 99.

Weise: Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Wunddesinfektionsmittel aus der Akridinreihe. Zeitschrift für Hygiene Band 97.

# Lebenslauf.

Am 12. Oktober 1909 bin ich als Tochter des Landesoberinspektor August Thrun und seiner Ehefrau Sophie geb. Brückner in Königsberg Pr. geboren. Nach dem ich am 7. März 1930 am hiesigen Körte-Oberlyzeum die Reifeprüfung bestanden hatte, ließ ich mich an der Albertus-Universität einschreiben, um Zahnheilkunde zu studieren. Im Sommersemester 1931 bestand ich die Ergänzungsprüfung für Latein. Am Ende des 3. Semesters legte ich die zahnärztliche Vorprüfung ab. Nach bestandenem Staatsexamen erhielt ich am 22. Dezember 1933 meine Approbation als Zahnarzt. Bis zum Mai 1935 war ich als Volontärassistentin an der hiesigen Universitätszahnklinik tätig. Später habe ich verschiedene Zahnärzte in ihrer Praxis vertreten. Seit dem Dezember 1934 arbeite ich in einer Privatpraxis in Insterburg als Assistentin, wo ich noch heute tätig bin. Ich versichere, arischer Abstammung zu sein.